

**DIE BIOTRANSFORMATION VON ENFLURANE
BEIM MENSCHEN NACH INDUKTION DES
MIKROSOMALEN ENZYMSYSTEMS
DURCH PHENOBARBITAL**

Bert Kreuter

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0072

Aus der Anästhesieabteilung
(Leiter: Priv. Doz. Dr. A. Doenicke)
der chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F.Holle

DIE BIOTRANSFORMATION VON ENFLURANE BEIM MENSCHEN
NACH INDUKTION DES MIKROSOMALEN ENZYMSYSTEMS
DURCH PHENOBARBITAL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bert Kreuter

aus
München

Jahr
1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr.A.Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F.Holle

Dekan: Prof. Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Nov. 1977



INHALT

Einleitung	... 1
Material und Methoden	... 3
Probanden	... 3
Narkose	... 4
Ablauf und Methodik der Laboruntersuchungen	... 5
Ergebnisse	... 8
Diskussion	...11
Enzyme	...11
Bilirubin	...12
Blutzucker	...14
Enfluranekinetik	...16
Fluorid	...17
Zusammenfassung	...22
Literaturverzeichnis	...23
Abbildungen	...29

Lange Zeit hielt man die klassischen halogenierten Inhalationsanästhetika für chemisch inert und damit für unbedenklich; so auch das 1951 synthetisierte Halothane ebenso wie das Methoxyfluran (Synthese 1960).

Diese Meinung stützte sich auf die Erfahrung, daß der größte Teil der eingeatmeten Narkosegase wieder in der Ausatemluft nachgewiesen werden konnte.

Doch legte sich diese Euphorie als STIER et al. (23) 1964 einen nicht unwesentlichen Metabolismus für Halothane nachwiesen.

Wenig später fand man beim Methoxyfluran toxische Metaboliten.

Die Suche nach weniger schädlichen, jedoch potenten Inhalationsanästhetika führte zur Entwicklung von Enflurane (Ethrane^R), das DOBKIN (6) 1968 erstmals einer klinischen Prüfung unterzog. Man hoffte, daß diese hochfluorierte Substanz im menschlichen Organismus nicht metabolisiert wird und damit keine wesentlichen unerwünschten Nebenwirkungen hervorruft.

Seit 1972 wird Enflurane routinemäßig verwendet, während sein Isomer, das Isofluran sich noch im Stadium der klinischen Prüfung befindet. Die Hoffnung, die man in das Enflurane gesetzt hatte, scheint sich jedoch nicht ganz zu erfüllen. So berichten mehrere Studien, vor allem retrospektive Fallberichte über eine Koinzidenz von Enfluranenarkosen und Leber- bzw. Nierenschäden.

Enflurane gehört in die Reihe der hochfluorierten Kohlenwasserstoffe. Diese Substitution kann zu besonderer Molekülstabilität führen und ist im Fall von Enflurane für die niedrige Metabolisierungsrate mitverantwortlich. Andererseits ist von Methoxyfluran bekannt, daß bei der Metabolisierung hohe Fluoridspiegel entstehen und zu einer Nierenschädigung führen können.

Die vorliegende Arbeit hat zwei Ziele; erstens die Fluoridspiegel nach Enfluranenarkosen zu messen; zweitens zu prüfen, ob durch Induktion eine Steigerung der Metabolisierung erreicht werden kann.

Dadurch soll geklärt werden, ob bei der klinischen Anwendung von Enflurane toxische Fluoridspiegel entstehen können.

MATERIAL UND METHODEN

Probanden

Um zufällige Einflüsse weitgehend auszuschalten, führten wir die Versuche unter möglichst identischen Bedingungen durch.

16 Probanden zwischen 21 und 31 Jahren in gutem Gesundheitszustand wurden auf 2 Gruppen à 8 Personen verteilt. Über die Narkoserisiken weitgehend aufgeklärt, verpflichteten sie sich freiwillig zur Mitarbeit. Um evtl. geschlechtsspezifische Unterschiede zu eliminieren, beschränkten wir uns ausschließlich auf männliche Probanden. Die Versuchspersonen der einen Gruppe nahmen 7 Tage, vom 8. bis zum 2. Tag vor der Narkose, jeden Abend 0,2 g Phenobarbital peroral. Am Tag vor der Narkose wurde kein Barbiturat eingenommen, um eine Überlagerung hypnotischer Wirkungen zu vermeiden. Die Kontrollgruppe bekam keinerlei medikamentöse Vorbehandlung.

Eine Einflußmöglichkeit des Zirkadianrhythmus auf die Toxizität des Anästhetikums wie es MATTHEWS et al. (1), für das Halothane bei Mäusen beschrieben hat, versuchten wir durch einen einheitlichen Versuchsablauf gleichzuschalten. (Versuchsbeginn zwischen 8 h und 8³⁰).

Die Versuche wurden an freiwilligen Versuchspersonen und nicht an Patienten durchgeführt, um weitere Imponderabilien, wie chirurgischer Streß, Medikamente, Drogen und Alkohol, die den Stoffwechsel von Enflurane beeinflussen könnten, auszuschalten.

Narkose

Alle Versuchspersonen wurden 15 min vor Narkosebeginn mit 0,5 mg Atropin i.v.⁺⁾ und 2 min vor Narkosebeginn mit 2 mg Alloferin i.v.⁺⁺⁾ prämediziert.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 0,3 mg Etomidate/kg KG, i.v. und wurde in 60 sec injiziert.

Nach Gabe von 100 mg Suxamethonium zur schnellen Intubation verlängerten wir die Relaxierung OP-entsprechend mit 6 mg Alloferin.

Entsprechend ihrem Körpergewicht wurden die Probanden im üblichen halbgeschlossenen Kreissystem mit einem definierten Minutenvolumen eines N_2O/O_2 Gemisches im Verhältnis 2:1 kontrolliert beatmet. Diesem "Trärgas" setzten wir mittels eines geeichten Verdampfers 1,5 Vol% Enflurane zu. Nur zur Narkoseeinleitung wurde ein höherer Anteil Enflurane (gestuft ansteigend bis zu 4 Vol%) für die Dauer von 3 min angeboten.

Zur Narkoseausleitung wurde nach genau 60 min mit einem Minutenvolumen von 8 l bis zur Extubation beatmet.

- +) Zur Dämpfung evtl. unerwünschter parasymphathikomimetischer Wirkungen wie Laryngospasmus, Bradykardie und übermäßiger Bronchialsekretion.
- ++) nichtdepolarisierendes Relaxans, um postnarkotische Muskelschmerzen durch das depolarisierende Suxamethonium zu vermeiden.

Ablauf und Methodik der Laboruntersuchungen

Allen Versuchspersonen wurde für Stoffwechseluntersuchungen nach folgendem Zeitplan venöses Blut entnommen:

Der Leerwert (L 1): Blutentnahme 15 - 20 min vor Narkoseeinleitung; also unmittelbar vor der Atropingabe.

Weitere Blutentnahmen am Ende der Narkose, 24 h, 48 h und 7 d nach Narkosebeginn. Bei der vorbehandelten Gruppe wurde zusätzlich vor der 1. Einnahme von Phenobarbital eine weitere Blutentnahme als Leerwert (L 0) entnommen.

Zur Bestimmung des Hämatokrits und des Blutzuckers entnehmen wir zu folgenden Zeiten Blut: Vor Narkosebeginn (Leerwert 1) weiterhin 10, 20, 30, 60, 120 min und 24 h nach Narkosebeginn.

Zur Kontrolle des Konzentrationsverlaufs von Enflurane (im Vollblut), des Fluorids und der Trifluoressigsäure (im Plasma) wurden 10, 20, 30, 60, 63, 90, 120 min, 4 h, 8 h und 24 h nach Narkosebeginn venöse Blutproben entnommen (Leerwert L 1 wie oben).

Um die Ausscheidung von Fluorid und Trifluoressigsäure zu messen, ließen wir Urin in sterilisierten Polyäthylenbehältern sammeln. Nach der Volumenmessung wurde eine Probe dieses Sammelurins in Reagensgläsern aus Polyacryl⁺) eingefroren und bis zur endgültigen Aufarbeitung der Proben tiefgefroren aufbewahrt.

Die Sammelinterwalle: Leerwert -24 h bis 0 (Narkosebeginn), 0 bis 2 h, 2 h bis 4 h, 4 h bis 8 h, 8 h bis 24 h, 24 h bis 48 h.

Die Blutproben für die Enzym- und Substratbestimmungen wurden innerhalb 30 min zentrifugiert und der Serumüberstand mit wenigen Ausnahmen⁺⁺⁾ innerhalb weiterer 60 min analysiert.

+) Eine Adsorption von Fluorid an Mineralglas sollte vermieden werden.

++) In diesen Fällen wurde das Serum im Kühlschrank bis zu 48 h aufbewahrt und innerhalb dieser Frist die entsprechende Enzym- oder Substratbestimmung vorgenommen. Anschließend wurde der Serumrest tiefgefroren und bis zur Elektrophorese nach 6 Monaten bei -30°C aufbewahrt. Vergleichende Qualitätskontrollen ergaben, daß dadurch die ermittelten Werte in keinem Fall außerhalb der geringen methodenspezifischen Schwankungsbreiten zu liegen kamen.

Zur Enfluranebestimmung füllten wir die Blutproben unmittelbar nach Entnahme in heparinisierte Glasküvetten und bewahrten sie im Kühlschrank bis zur Analyse bei -18°C auf. Die gleichzeitig entnommenen Proben zur Bestimmung der Trifluoressigsäurekonzentration zentrifugierten wir in Plexiglasküvetten und lagerten den Plasmaüberstand bis zur Weiterverarbeitung bei 30°C .

Zur Bestimmung des Hämatokrits zentrifugierte man jeweils in 2 heparinisierte Glaskapillaren (Doppelbestimmung) venös entnommenes Blut 5 min bei 15000 g. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte im Vollblut nach der Glukoseoxidasmethode (GOD/POD).

Das Bilirubin wurde im Serum als Azofarbstoff der Sulfanilsäure nachgewiesen.

Die Aktivitätsbestimmungen der Aspartat-Aminotransferase⁺) (GOT 2.6.1.1.), der Alanin-Aminotransferase (GPT 2.6.1.2.), der Alkalischen Phosphatase (AP 3.1.3.1.), der α -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase, der Lactat-Dehydrogenase (LDH 1.1.1.27) führte man mittels optimierter Standardmethoden durch; die Cholinesterase (3.1.1.8.) nach Methode von Kalow⁺⁺).

Die Fluoridkonzentration im Plasma und im Urin ermittelte FINK (26) in einer gesonderten Dissertationsarbeit nach der Methode von HAUCK (42).

Die Trifluoressigsäure in Plasma und Urin wies man quantitativ mit dem Gaschromatographen nach; ebenso den Enfluranespiegel im Blut.

+) Zur sicheren Charakterisierung wurden die aus der klinischen Routine vertrauten Abkürzungen und die EC (Enzyme Commission)-Nummern der International Union of Biochemistry (IUB) hinter den entsprechenden Trivialnamen in Klammern aufgeführt.

++) Diese Methode ermöglicht das Erkennen eines genetisch bedingten Defekts der Cholinesterase, der bei Succinylgabe zu einem atypisch prolongierten Depolarisationsblock führen könnte.

Auf Azetatzellulosestriefen wurden Serumfraktionen elektrophoretisch getrennt und der Streifen mit dem "Elphomat" automatisch ausgewertet.

Um eine Vergleichsmöglichkeit mit einem anderen Inhalationsanästhetikum zu haben, wurde parallel zu dieser Studie in einer separaten Dissertation unter exakt gleichen Bedingungen eine Versuchsreihe mit Halothane durchgeführt BAUER (46).

ERGEBNISSE

Der Enfluranespiegel im Blut (Abb. 1) stieg bei beiden Gruppen steil an und fiel dann mit dem Ende der Narkose exponentiell ab. Bei der induzierten Gruppe lag der Mittelwert der Blutkonzentration nach 10 minütiger Enfluranegabe bei 7,01 mg/100 ml; das sind 29,7 % des theoretisch maximal erreichbaren Spiegels bei völliger Äquilibration. (Alle folgenden Prozentangaben des Enfluranespiegels beziehen sich auf diese Größe). Die Kontrollgruppe dagegen konnte zu diesem Termin eine mittlere Blutkonzentration von 13,95 mg/100 ml (59,1 %) vorweisen.

Der Mittelwert bei 20 min errechnete sich bei der induzierten Gruppe auf 9,96 mg/100 ml (42,2 %), bei der Kontrollgruppe auf 17,41 mg/100 ml (73,8 %),

Bei der 30 min Marke stehen 11,36 mg/100 ml (48,1 %) auf Seiten der enzyminduzierten Gruppe 18,06 mg/100 ml (76,5 %) in der Kontrollgruppe gegenüber.

Zwischen 30 min und 60 min stieg die EnfluraneKonzentration wesentlich langsamer an. In beiden Gruppen konnten am Ende der Narkose bei 60 min Mittelwertsmaxima errechnet werden: Induktionsgruppe 12,30 mg/100 ml (52,1 %), Kontrollgruppe 19,00 mg/100 ml (80,5 %).

Unmittelbar nach dem Stop der Enfluranezufuhr fielen in beiden Gruppen die Blutspiegel rapide ab: In der induzierten Gruppe von 12,30 bei 60 min auf 8,51 nach 63 min, auf 3,54 (90 min), auf 2,13 (120 min) und auf 0,4 nach 4 h; in der Kontrollgruppe von 19,00 (60 min), auf 15,24 (63 min), auf 6,14 (90 min), auf 3,69 (120 min) und auf 1,23 (4 h).

Die EnfluraneKonzentration der induzierten Gruppe lagen durchwegs niedriger als bei der Kontrollgruppe. Während die Enfluranespiegel der induzierten Gruppe wesentlich langsamer stiegen als die der

Kontrollgruppe, erfolgte die Elimination des Anästhetikums bei beiden Gruppen gleich schnell. Ein Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test zeigte, daß die Konzentrationen der induzierten Gruppe - gerade in der Invasionsphase - hochsignifikant niedriger als in der Kontrollgruppe lagen ($p < 0,0005$). In der Evasionsphase ist der Unterschied bis 3 h nach Narkose-Ende noch immerhin signifikant ($p < 0,01$).

Die Serumaktivität der GOT, GPT, a-HBDH, LDH, a-Ph, Ch. E. nahm von Anfang bis zum Ende der Narkose zwischen 3,2 % und 13,1 % (mittel 7,2 %), der Anteil an Gesamteiweiß um ca. 5,1 %, der Hämatokrit um 5,3 % ab. Dabei verteilten sich stärkere und schwächere Rückgänge gleichmäßig über Induktions- und Kontrollgruppe. Nach der Narkose erreichten diese Werte (der HK nach 2 Stunden) im allgemeinen innerhalb 24 h den Ausgangswert, stabilisierten sich bis zur 48 h Marke weiter und veränderten sich bis 7 d nach der Narkose nur geringfügig steigend oder fallend.

Alle Werte bewegten sich während des gesamten Meßzeitraums in engen Grenzen innerhalb der Normwerte; bis auf die Transaminasen einer Versuchsperson (Tab. 1), die sich bereits vor der Narkose im unteren Grenzbereich des Pathologischen befanden.

Tabelle 1

	GOT	GPT
0	20	19
60 min	18	17
24 h	24	19
48 h	27	25
7 d	21	22

Serumwerte (GOT und GPT) bei Versuchsperson 4 der Kontrollgruppe. Normalwerte GOT und GPT: 12. Pathologische Ausgangswerte; Maximalwerte nach 48 h. Alle anderen Werte waren im Normbereich.

Zwischen der Kontroll- und Induktionsgruppe gab es nur unwesentliche Unterschiede, weitab einer statistischen Signifikanz⁺).

Der Bilirubinspiegel fiel bei der induzierten Gruppe innerhalb der 8 Tage vor der Narkose um 33 % ab. Während der Narkose stieg er bei dieser Gruppe um 4,4 %, bei der Kontrollgruppe um 7,2 % an. Das Einpendeln auf die Ausgangswerte erfolgte analog dem oben Beschriebenen. Die Werte bewegten sich ebenfalls innerhalb enger Grenzen der Norm und waren statistisch unauffällig.

Der Blutzucker stieg - wie das Bilirubin - während der Narkose an. In diesem Fall war der Anstieg nach Enzyminduktion mit 10,7 % stärker als in der Kontrollgruppe (5,1 %).

Der Rückgang setzte ab der 30. min der Narkose ein und fiel kontinuierlich bis zur 2 h Marke auf einen vorläufigen Tiefpunkt, der in der Kontrollgruppe sogar 1,7 % unter dem präanarkotischen Ausgangswert (Nüchternblutzucker), in der induzierten Gruppe jedoch nur auf den Wert 107 % (Ausgangswert 100 %) zu liegen kam.

Auch in diesem Fall fand sich zwischen der induzierten und der Kontrollgruppe kein statistisch verwertbarer Unterschied.

Die gaschromatographische Suche nach Trifluoressigsäure im Serum wie im Urin verlief in allen Fällen negativ. Ebenso war die Verteilung der Proteinfractionen im Serumelektropherogramm bei allen Versuchspersonen unauffällig.

⁺) t-Test für ungepaarte Stichproben nach der Student-Verteilung.

DISKUSSION

Die Hoffnung, die man in die Substanz Enflurane gesetzt hat, können wir aufgrund unserer Versuchsreihe zumindest z.T. als berechtigt ansehen. Im Vergleich zu Halothane, das dem Enflurane wegen seiner physikalischen Eigenschaften und dem Methoxyfluran, das ihm von der chemischen Struktur her sehr nahesteht, stellt sich vorrangig die Frage nach der Leber- bzw. Nierentoxizität.

Enzyme

Der Aktivitätsverlauf der Leberzellenzymen war absolut unauffällig. Auch das Plasmaenzym Pseudocholinesterase schwankte nur innerhalb enger Grenzen ($\pm 3\%$) im sicheren Normbereich. Aufgrund dieser Beobachtungen läßt sich ein schwerer Leberschaden mit Sicherheit ausschließen, obwohl ein solcher Schaden in vereinzelten Fallstudien beschrieben wurde (2,3). Die Kausalität erscheint in diesen Fällen höchst fragwürdig und wird auch entsprechend kritisch von anderen Autoren kommentiert (4).

Diese Enzyme zeigten auch keinerlei Reaktion auf die Vorbehandlung mit Phenobarbital, was auch nicht erwartet werden kann, da sie einen von dem unspezifischen arzneimittelabbauenden Enzymsystem differenten Induktionsmechanismus besitzen.

Der in diesem Probandengut relativ auffällige Transaminasenverlauf der Versuchsperson 4 findet eine mögliche Erklärung in einer 3 Jahre zurückliegenden Hepatitis.

Die von uns gefundenen Werte zeigen keinerlei Übereinstimmung mit den von FOITZIK (5) oder DOBKIN (6) ermittelten Daten. Jedoch sind diese Statistiken über laborchemische Daten nach Enfluraneanästhesien schon deswegen mit unseren Ergebnissen schwer vergleichbar, da es sich hierbei ausschließlich um chirurgisches Patientengut mit z.T. internistischer Anamnese und nicht wie bei uns um Probanden in guten Gesundheitszustand handelt.

So ist das zwar signifikante jedoch geringere Ansteigen der Transaminasen (5, 6) und LDH (5) schon allein durch das operative Trauma erklärbar. Das leichte Abfallen der alk. Phosphatase, die im Muskel- und Bindegewebe in biologisch relevanten Mengen nicht vorkommt, ergänzt diese Erklärung; wobei das Sinken der alk. Phosphatase wieder als Verdünnungseffekt durch forcierte postoperative Infusionstherapie gewertet werden kann. Die fehlende Koinzidenz dieser und unserer Ergebnisse dürfte auch in der geringen Fallzahl begründet sein. Umgekehrt ist jedoch aus diesem gleichen Grund auch kein Widerspruch zu jenen Daten zu sehen.

Alle Laboruntersuchungen wurden in der Mikrolitertechnik durchgeführt; daher kann die geringe, venös entnommene Blutmenge vernachlässigt und eine wesentliche Störung der Homöostase aus dieser Ursache ausgeschlossen werden. So muß der Aktivitätsabfall aller Enzyme als unspezifischer Effekt gewertet werden, wobei der erniedrigte transvasale Druckgradient, der aufgrund der waagrechten Lage während der Narkose den Rückstrom von Flüssigkeit aus dem extrazellulären Flüssigkeitsraum in das Gefäßsystem begünstigte, für diesen Verdünnungseffekt hauptsächlich verantwortlich war; weiterhin muß die leichte Depression des kardio-vaskulären Systems durch Enflurane mitberücksichtigt werden.

Aus dem gleichen Grund fiel die Konzentration des Gesamteiweiß um 5,1 % und der Hämatokrit um 5,3 % (s.Abb. 2).

Keines der angegebenen Ergebnisse wurde mit diesem Verdünnungsfaktor korrigiert.

Bilirubin

Das Absinken des Bilirubinspiegels (s.Abb. 3) während der Einnahme von Phenobarbital um insgesamt 33 % kam nicht unerwartet. Bilirubin wird bekanntlich ebenso wie Phenobarbital durch mischfunktionelle Oxydation abgebaut. Ebenso bekannt ist der stimulierende Effekt auf die enzymatische Elimination des Bilirubins, was zur Therapie des Neugeborenenikterus genutzt wird.

Auch das Ansteigen des Bilirubins während der Narkose ist hier erklärbar. Höchstwahrscheinlich wird der Abbau des Bilirubins durch Enflurane gehemmt. Diese - meist gegenseitige - Abbauphemmung ist bereits für mehrere Pharmakakombinationen nachgewiesen (verzögerter Barbituratabbau bei Ratten durch Äther und bei Schafen durch Halothane). (7,8).

Weitgehend gesichert scheint die Hypothese TAKAHASHIS (9) und HEMPELS (10), die unter diesen Voraussetzungen einen kompetitiven Hemmtyp postulieren und dies auch durch verschiedene Experimente an Rattenlebermikrosomen (typisches Lineweaver-Burk-Diagramm, differenzspektrographische und andere biochemische Untersuchungsmethoden) belegen können.

Dem steht die Ansicht UEHLEKES (11) und anderer (12,13) gegenüber, die die Hemmung des Arzneimittelabbaus als Schädigung des mikrosomalen Enzymsystems deuten; möglicherweise durch kovalente Bindung an mikrosomales Protein (14). Diese kovalente Bindung konnte für den Halothaneabbau (Reaktion von Carbenen mit dem Eisen des CP 450) auch von HEMPEL (15) spektrographisch bestätigt werden. Gerade beim Enflurane-Abbau jedoch konnte eine reaktive carbenoide Zwischenstufe nie nachgewiesen werden, so daß dieser Reaktionsmechanismus, der schon beim Halothane quantitativ unbedeutend ist (wenn man einmal die Sensibilisierungstheorie ausklammert) (16), beim Enflurane nicht berücksichtigt werden muß.

Diese Abbauphemmung ist bei der induzierten Kontrollgruppe wesentlich schwächer ausgeprägt. Der Bilirubinanstieg bei dieser Gruppe ist gerade halb so groß wie bei der Kontrollgruppe. Als Erklärung bietet sich an, daß durch die erhöhte Aktivität das induzierte Enzymsystem mit der gleichen Menge Narkosegas schwerer zu hemmen ist als ein nicht induziertes Enzymsystem.

Diese Ergebnisse sind wegen der geringen Fallzahl von 2 x 8 Versuchspersonen (auch unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors) statistisch nicht signifikant.

Blutzucker

Der Anstieg des Blutzuckerspiegels (s. Abb. 4) während einer Narkose stellt keine Besonderheit dar. Der chirurgische Streß reicht als Erklärung nicht aus (17), denn auch ohne chirurgisches Trauma steigt der Glukosespiegel im Blut etwas an. Dies wird von mehreren Autoren als normale adrenerge Reaktion auf Inhalationsanästhetika gewertet (17,18,19).

Auch in unseren Versuchsreihen stieg der Nüchternblutzucker um 10,7 % und 5,1 % (Kontrolle) an. Diese Anstiege mit dem Maximum bei der 30. min sind vergleichsweise gering und statistisch auch keineswegs signifikant.

Autoren, die außer den NNR-Hormonen auch noch die Kinetik der Plasmacatecholamine nach Enflurane und anderen Narkosen beobachteten, fanden keine ausreichende Korrelation zwischen diesen Hormonen und dem Blutzucker.

So gibt es für den initialen Blutzuckeranstieg auf Enflurane keine einleuchtende Erklärung (18,20,21,22). Ebenso unerklärlich und wohl rein zufällig ist unsere Beobachtung zu werten, daß der Anstieg des Nüchternblutzuckers bei der induzierten Gruppe mehr als doppelt so hoch war wie der der Kontrollgruppe.

Im umgekehrten Fall könnte eher eine Erklärung gefunden werden. So können durch Enzyminduktion mit Phenobarbital die steroidhydroxylierenden Enzyme der Mikrosomenfraktion stimuliert werden (23) und damit der Cortisolabbau beschleunigt werden. In einer anderen Studie (25) wird das Ansteigen der Relation 6-OH-Cortisol/17 OH Corticosteroide nach längeren Enflurane-Anästhesien nachgewiesen und daraus auf eine Enzyminduktion der - für das Cortisol zuständige - 6 β -Hydroxylase geschlossen.

Alle bisher diskutierten Ergebnisse wichen nicht prinzipiell von denen der dazu parallel und analog geführten Halothanestudie ab; lediglich beim Blutzucker- und Bilirubinanstieg während der

Narkose konnte beim Halothane, im Gegensatz zu unseren Beobachtungen, zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied festgestellt werden.

Das Verhalten der Enfluranespiegel im Blut während und nach der Narkose scheint den ersten eindeutigen Beweis für die Induzierbarkeit des mikrosomalen Systems auch für Enflurane zu liefern.

Nur so ist es zu erklären, daß während der Narkose der Enflurane-Spiegel bei der induzierten Gruppe nur etwa halb so schnell anstieg, wie bei der Kontrollgruppe⁺). Dies korreliert mit der Erfahrung, nach welcher neben einer Unzahl anderer Fremdstoffe auch Inhalationsanästhetika in der Mikrosomenfraktion der Leber biotransformiert werden. Welche Komponente dieses unspezifischen mischfunktionellen Oxydasesystems beim Menschen das Schlüssel(ko)enzym speziell des Enflurane-Abbaus ist, kann mit genügend hoher Wahrscheinlichkeit noch niemand sagen. Dessen ungeachtet scheint das Cytochrom P 450 (CP 450), ein Koenzym im terminalen Elektronentransport dieses Monooxygenasesystems, eine wichtige Rolle zu spielen. Daß dieses System durch induzierende Pharmaka - in diesem Fall Phenobarbital - stimulierbar ist, beweist, daß auch Enflurane im menschlichen Organismus sich chemisch nicht indifferent verhält. Dadurch könnte die Menge der möglicherweise toxischen Abbauprodukte eine kritische Schwelle überschreiten und Leber- und Nierenschäden⁺⁺⁾ verursachen.

Nach Narkose-Ende fielen die Konzentrationen in beiden Gruppen gleich schnell ab. Dies deutet darauf hin, daß bei der Elimination der Enflurane trotz gesteigerter Biotransformation diese - gegenüber der Abgabe durch die Lungen - quantitativ keine Rolle spielt.

Dieses scheinbar eindeutige Ergebnis bringt jedoch keine Klarheit über den Weg und Mechanismus des Enflurane-Abbaus. Trifluoressigsäure als mögliches Zwischenprodukt lag unter der gaschromatographisch nachweisbaren Grenze von 1 µg/ml (48).

Dagegen soll HITT et al. beim Isofluran, einem Isomer des Enflurane, Trifluoressigsäure in Spuren nachgewiesen haben (49).

⁺) mit Halothane fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

⁺⁺⁾ Bei fluorierten Kohlenwasserstoffen.

Fluorid

Da das Enfluranemolekül mit insgesamt 5 Fluorsubstituenten bestückt ist, die als anorganische F^- Bruchstücke frei werden könnten, wird diesem Molekül eine mögliche nierenschädigende Potenz zugeschrieben. CRANDELL et al. (47) beschreiben eine typische Nierensymptomatik mit Polyurie, ansteigender Serum-osmolarität (Hypernatriämie) und Exsiccose für das Methoxyfluran; ebenfalls ein halogenerter Methyl-Äthyläther.

Es konnte gezeigt werden, daß diese Nierenschädigung auf das F^- zurückzuführen ist. Diese Eigenschaften des F^- sind auch aus anderen Tier- und Menschenversuchen bekannt. So entstehen erste leichte Schäden bei einem Blutspiegel von 50 bis 70 $\mu\text{Mol/l}$ mittlere ab 100 $\mu\text{Mol/l}$ und irreversible Schäden ab 150 bis 170 $\mu\text{Mol/l}$.

Das entspricht 2,5, 5 bzw. 7 bis 9 MAC-Stunden. Darum wurde empfohlen, die Anwendung von Methoxyfluran auf 2 h bei niedriger Dosierung zu beschränken. Der pathophysiologische Mechanismus der F^- - Wirkung besteht in einer Hemmung der Na-K-ATP-ase der Tubuluszellmembran. Ab einer Konzentration von 50 bis 70 $\mu\text{Mol/l}$ bewirkt F^- (in erster Linie im distalen Nephron) zu einer elektro-nenoptisch nachweisbarer trüber Schwellung der Zelle, die ab etwa 150 bis 170 $\mu\text{Mol/l}$ irreversibel wird.

Trotz vieler Untersuchungen ist bis heute kein Schwellenwert von Fluorid bekannt, unter dem mit ausreichender Sicherheit keine Nierenbeeinträchtigung vorkommt.

MAZZE et. al. haben die Konzentrationsfähigkeit der Nieren nach 8-stündiger Enfluranenarkose (1,2 Vol %) an gesunden Versuchspersonen mittels Vasopressintest untersucht. Im Vergleich zu dem Wert 8 Tage vor der Narkose stellte er einen signifikanten Abfall um 26 % am 1. Tag nach der Narkose fest. In diesem Versuch wurde die durchschnittliche F^- Spitzenkonzentration im Serum von $33,6 \pm 2,8 \mu\text{M}$ 6 h nach Narkoseende gemessen (50).

Die mit Halothane behandelte Kontrollgruppe konnte dagegen einen signifikanten - wenn auch unerklärlichen - Anstieg der Nierenkonzentrationsfähigkeit um $120 \pm 44 \text{ mOsm/kg}$ verzeichnen.

Wichtig scheint bei der Wirkung des Fluorids nicht die absolute Höhe des Serumspiegels, sondern das Integral der Konzentration als Funktion der Zeit zu sein.

Die F^- - Konzentrationen, die bei unseren Versuchspersonen gefunden wurden (26), machen jedoch einen Nierenschaden eher unwahrscheinlich. Zwar stiegen die Fluoridkonzentrationen etwa linear bis zu einem maximalen Durchschnittswert von 27,1 μMol nach 2 h an, doch war der Anstieg in der induzierten Gruppe nur unwesentlich steiler als der in der Kontrollgruppe. Auch die Absolutwerte lagen in beiden Gruppen so nahe beisammen, daß jede gezielte Interpretation unsinnig wäre. Der Konzentrationsabfall erfolgte dann relativ schnell.

Die vergleichbaren F^- - Konzentrationen anderer Autoren bewegten sich je nach Länge der Narkose und dem Anteil des Narkotikums in einem Bereich zwischen 22 und 57 μM (27, 28, 29, 50, 51).

Es konnte jedoch nur vereinzelt eine Korrelation zwischen der Anzahl der MAC-Stunden und der Höhe des F^- - Spiegels gefunden werden.

MADUSKA (51) verglich die Serumfluoridspiegel nach Enfluraneanästhesien bei 102 Patienten im Alter von 16 bis 83 Jahren und fand keinen Unterschied zwischen den Thiopental vorbehandelten und Patienten ohne Vorbehandlung.

Auch im Tierversuch konnte bei Enflurane durch Aktivierung des arzneimittelabbauenden Enzymsystems keine vermehrte Fluoridbildung im Plasma induziert werden (27, 30). In Vitro-Versuche mit Rattenlebermikrosomen zeigen jedoch, daß diese Induktion (der Defluorinaseaktivität) auch bei Enflurane prinzipiell möglich ist (11).

Die Diskrepanz zwischen der offensichtlich stattgefundenen Enzyminduktion und der relativ geringen Fluoridkonzentration läßt eine Abbauehemmung auf der Stufe eines Zwischenmetaboliten vermuten. Über die Stelle und Art dieser Abbauehemmung kann man nur spekulieren. Möglicherweise ist die Messung der F^- - Konzentration im Plasma

ein ungeeigneter Parameter, um eine erhöhte Metabolisierung nach Enzyminduktion nachzuweisen, da sicher ein Teil der F^- -Ionen - zumindest vorübergehend - in der Knochenmatrix eingelagert wird (53).

Keine Zweifel scheinen an der Beteiligung des terminalen Monooxygenasesystems mit dem CP 450 am Enflurane-Abbau zu bestehen. Ebenfalls gesichert gilt auch die Induktionsfähigkeit des Phenobarbitals für CP 450 und NADPH-Cytochrom - c - Reduktase (31, 32, 33, 34).

Der Vergleich mit anderen Inhalationsanästhetika zeigt jedoch, daß noch weitere Faktoren eine Rolle spielen müssen. Methoxyfluran, dem prinzipiell der gleiche Abbauweg zugeschrieben wird, erreicht bei der Ratte eine hochsignifikante Abnahme des CP 450. Dennoch bewirkt diese Substanz eine klare Enzyminduktion (35). Bei Äthergabe dagegen nimmt CP 450 in den Lebermikrosomen zu; nach Enflurane-Gabe bleibt dieser Gehalt gleich. Sehr variabel zeigen sich auch die Enzyme NADPH-Cytochrom - c - Reduktase und das Cytochrom b_5 (35, 36).

Zusätzlich bestehen Schwierigkeiten, im Tierversuch gewonnene Ergebnisse auf den Menschen zu transponieren. Schon die biologische Variabilität innerhalb der Spezies Mensch stellt den Untersucher vor kaum lösbare Probleme. So differiert bei einem relativ konstanten Gehalt an CP 450 die Aktivität der NADPH - C - c - Red. und die Demethylierung von Aminopyrin um den Faktor 10 - 20 (37).

Als Ursachen dieser individuellen Streuung kommen Genfaktoren, Umwelteinflüsse, Alter sowie unterschiedliche Wechselwirkungen von körpereigenen Substanzen mit Fremdstoffen in Frage (38, 39, 40). Eine geeignete Kombination exogener Faktoren könnte den oben genannten Block beim Enflurane-Abbau durch polyvalente Enzyminduktion durchbrechen und vereinzelte hohe Fluoridwerte nach Enflurane-Narkosen erklären (28). So konnte im Rahmen einer Versuchsreihe bei einem Patienten mit hohem postanästhetischem F^- - Spiegel (106 μMol) außer Nikotin- und Alkoholabusus eine reichhaltige Medikamentenanamnese erhoben werden; einschließlich Chlorpromazin, Diazepam und Isoniazid.

Möglicherweise ist die interindividuelle biologische Variabilität

die Ursache dafür, daß von COUSINS et al. (28) keine Korrelation zwischen Enflurane-Dosierung und Fluoridkonzentration gefunden werden konnte. Diese Korrelation existiert jedoch für Methoxyfluran (41). Bei WEISS et al. (29) scheint eine Korrelation jedoch vorhanden zu sein.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die Induzierbarkeit der Defluorinaseaktivität beim Enflurane fand GREENSTEIN et al. (1975)(11) bei in - vitro - Versuchen mit Rattenlebermikrosomen.

Phenobarbital konnte dabei die Aktivität steigern.

Die Diskrepanz zwischen diesen in - vitro - Versuchen und dem Untersuchungen am Menschen mag vielerlei Gründe haben.

Zu den bereits besprochenen kommt möglicherweise die geringe Substatkonzentration und ein - hypothetischer - Mechanismus der lebenden Leberzelle hinzu, der die biologische Verfügbarkeit am endoplasmatischem Retikulum steuert.

Wie auch immer der Biotransformationsmechanismus von Enflurane mit und ohne Enzyminduktion abläuft, so gibt es bis heute keinen sicheren Beweis für eine nach üblichen Dosen auftretende Leber- oder Nierentoxizität.

In 2 Fällen, in denen über eine Nierenfunktionseinschränkung nach Enfluraneanästhesien berichtet wird, ist die Kausalität zwischen Enfluraneanästhesie und Nierensymptomatik sehr zweifelhaft. Im einen Fall (45) war die Niere erst kurz zuvor implantiert worden, bei komplikationsreichem postoperativem Verlauf; im anderen Fall (52) lag sehr wahrscheinlich schon vorher ein Nierenschaden vor. Zudem spricht das späte Auftreten am 5. Tag nach der Narkose gegen einen Fluorid-bedingten Nierenschaden.

Fest steht, daß Enflurane ein Anästhetikum mit einer sehr niedrigen Metabolisierungsrate ist, die von CHASE et al. (43) mit 2,4 % (0,5 % F⁻) angegeben wird ⁺⁾ .

Dafür sind auch nicht zuletzt seine physicochemischen Eigenschaften verantwortlich: Der hohe Fluorierungsgrad gibt dem Enflurane-Molekül große chemische Stabilität, wobei die starke Elektronegativität

⁺⁾ Halothane 12 - 25 %; Methoxyfluran 40 - 50 %.

der Fluoratome den Einfluß des Äthersauerstoffs zurückdrängt und das Molekül wie einen aliphatischen Kohlenwasserstoff reagieren läßt.

Die im Vergleich zum Halothane niedrigen Fett/Blut und Blut/Gas Verteilungskoeffizienten ermöglichen eine schnelle Elimination des Enflurane aus dem Körper und entziehen es so dem Zugriff der Biotransformation.

Gegenüber dem Halothane hat es möglicherweise u.a. auch den Vorteil der größeren therapeutischen Sicherheit (44).

Im übrigen gelten in qualitativer Hinsicht die gleichen absoluten und relativen Kontraindikationen wie für das Halothane. In jedem Fall ist Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten, da die Toxizitätsschwelle für F^- mit zunehmender Insuffizienz sinkt (45).

Gerade eine längere Anwendung von Enflurane kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ohne grundsätzliche Bedenken empfohlen werden, da neben der absoluten Höhe des Fluoridspiegels wahrscheinlich die Dauer der Narkose eine wesentliche Rolle spielt. So scheint die Eliminationshalbwertszeit für Fluorid mit der Narkosedauer anzusteigen (27, 28, 29, 50, 51).

Wichtig wäre, wenn beim Auftreten von Nierensymptomen, besonders bei Polyurie, Blut- und Urinproben zur F^- Bestimmung entnommen würden. Anamnestisch sollte nach entsprechenden Hinweisen gefahndet werden, die nähere Aufschlüsse über eine möglicherweise induzierende Faktorenkonstellation geben könnten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Biotransformation von Enflurane während und nach Narkose wurde an 16 gesunden Versuchspersonen studiert. Acht dieser Personen dienten als Kontrollgruppe; die anderen acht Probanden wurden vor der Narkose sieben Tage lang mit Phenobarbital vorbehandelt.

Die Parameter, die dabei beobachtet wurden, waren (Leber) - Enzyme, Glucose, Gesamteiweiß, Bilirubin, Hämatokrit, Fluorid, Trifluoressigsäure und der Enfluranespiegel im Blut bzw. Plasma, Serum oder Urin der Probanden.

Es zeigte sich, daß die Enfluranekonzentration im Blut bei der mit Phenobarbital vorbehandelten Gruppe signifikant niedriger lag als bei der Kontrollgruppe. Dies ist ein starkes Indiz für die Induzierbarkeit des Enflurane-abbauenden Enzymsystems.

Alle anderen Werte waren statistisch unauffällig; waren jedoch mit einer stattgefundenen Biotransformation bzw. Enzyminduktion durchaus vereinbar. Die Wahrscheinlichkeit einer Leber- bzw. Nierentoxizität ist eher gering.

- 1 MATTHEWS, J.H., E.MARTE, AND F. HALBERG:
A circadian susceptibility - Resistance
cycle to Fluothane in male B₁ mice, Canad.
Anesth. Soc. J. 11: 280, 1964
- 2 DENLINGER, J.K., J.H. LECKY, M.L. NAHRWOLD:
Hepatocellular Dysfunction without Jaundice
after Enflurane Anesthesia
Anesth. V. 41, No. 1, 1974
- 3 VAN DER REIS, L., S.J. ASKIN, G.N. FRECKER, W.J. FITZGERALD:
Letters to Hepatic Necrosis
after Enflurane Anesthesia
JAMA, Jan 7, Vol. 227, No. 1, 1974
- 4 HIGGINS, W.L., M. SHIRLEY, L. RENDEL-BAKER, D.C.C. STARK, H.M.
DYKES, A. MAYER, M.L. FRITZ, A. DEL PIZZO, TH.S.
MORLEY:
Letters to Hepatic Necrosis after Enflurane
Anesthesia JAMA, Vol. 228, No. 2, April 8, 1974
- 5 FOITZIK, H.:
Analyse der kumulierten europäischen Daten nach:
E.P. LAWIN, R. BEER: Proceeding of the First
European Symposium on Modern Anesthetic Agents,
Hamburg 1973, Springer-Verlag, Heidelberg, 1974
- 6 DOBKIN, A.B., R.G. HEINRICH, J.S. ISRAEL, A.A. LEVY, J.F.
NEVILLE, K. OUNKASEM:
Clinical and Laboratory Evaluation of a New
Inhalation Agent: Compound 347 Anesth. V. 29,
No. 2, 1968
- 7 BAEKELAND, F., N.M. GREENE:
Effect of diethyl ether on tissue distribution
and metabolism of pentobarbital in rats.
Anesthesiology 19, 724, 1958
- 8 PEARSON, G.R., J. A. BOGAN, J. SANFORD:
An increase in the half-life of pentobarbitone
with the administration of halothane in sheep
Brit. J. Anesth. 45, 586, 1973
- 9 TAKAHASHI, S., A. SHIGEMATSU, T. FURUKAWA:
Interaction of volatile anesthetics with rat
hepatic microsomal cytochrome P 450.
Anesth. 41, 375, 1974
- 10 HEMPEL, V., C. VON KÜGELGEN, H. REMMER:
Der Einfluß flüchtiger Narkosemittel auf den
Fremdstoffabbau in der Leber
Institut für Toxikologie der Universität
Tübingen, 1974

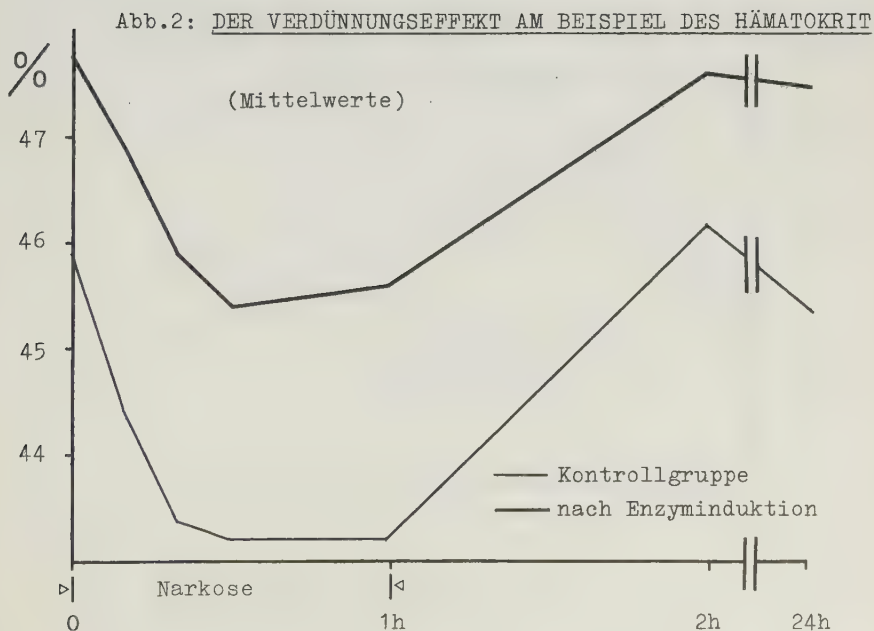
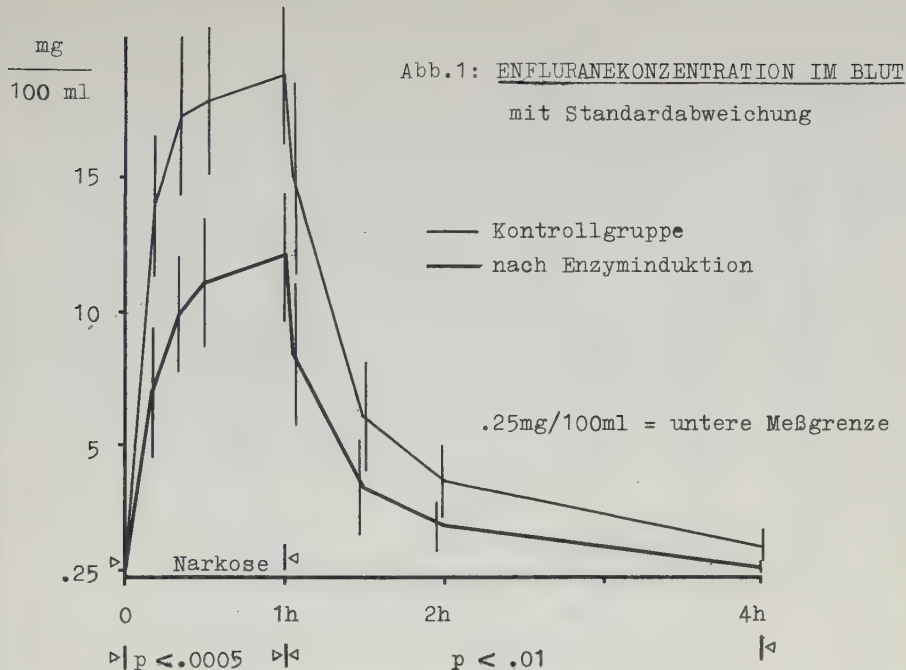
- 11 GREENSTEIN, L. R., B.A. HITT, R.I. MAZZE:
Metabolism in vitro of Enflurane, Isoflurane,
and Methoxyflurane Anesthesiology V 42, No. 4, 1975
- 12 STIER, A.:
Zur Bedeutung der Biotransformation von Fremd-
stoffen: Primäre Giftwirkung durch kovalente
Bindung
Internist 14, 202-211, 1973
- 13 MITCHELL, J.R., D.J. JOLLOW, W.Z. POTTER, J.R., GILETTE,
B.B. BRODIC:
Acetaminopheninduced hepatic necrosis.
I Role of drug metabolism.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 185-19, 1973
- 14 UEHLEKE, H., K.H. HELLMER, S. TABARELLI-POPLAWSKI:
Metabolic activation of halothane and its
covalent binding to liver endoplasmic proteins
in vitro.
Arch. pharmacol. 279, 39-52, 1973
- 15 HEMPEL, V., H. REMMER: Zur Frage der Toxizität haloge-
nierter Narkosemittel: Vergleich der kovalenten
Proteinbindung von Halothane und Enflurane
Vortrag vor dem Zentraleuropäischen Anästhesie-
kongreß, Bremen 1975
- 16 PARONETTO, F., H. POPPER:
Lymphocyte stimulation induced by halothane
in patients with hepatitis following exposure
to halothane.
New. Engl. J. Med. 283, 277-280, 1970
- 17 VIRTUE, R.W., M.L. HELMREICH, and E. GAINZA:
Adrenal cortical response to surgery:
Effect of anesthesia on plasma 17-hydroxy-
corticosteroid levels,
Surgery 41: 549, 1957
- 18 VANDAM, L.D. and F.D. MOORE:
Adrenocortical mechanisms related to anesthesia,
Anesthesiology 21: 531, 1960
- 19 NILSSON, E., B. ARNER and P. HEDNER:
Corticosteroid concentration in plasma during
anesthesia and at operation,
Acta Chir. Scand. 126: 281, 1963
- 20 DOBKIN, A.B., P.H. BYLES and J.F. NEVILLE:
Neuroendocrine and Metabolic effects of
general anesthesia during spontaneous
breathing, controlled breathing, mild hypoxia
and mild hypercarbia,
Can. Anaes. Soc. J. 13: 130, 1966

- 21 DOBKIN, A.B., P.H. BYLES and J.F. NEVILLE:
Neuroendocrine and metabolic effects of
general anaesthesia and graded haemorrhage,
Can. Anaes. Soc. J. 13: 453, 1966
- 22 DRUCKER, W.R., C. COSTLEY, R. STULTS, W.D. HOLDEN,
J. CRAIG, M.MÜLLER, N. HOFFMANN and H.
WOODWARD:
Studies of carbohydrate metabolism during
ether anesthesia:
Effect of ether on glucose and fructose
metabolism
Metabolism 8: 828, 1959
- 23 STIER, A.: Zur Frage der Stabilität von Halothane im
Stoffwechsel
Naturwissenschaften 54/3, 65 1964
- 24 SADOVE, M.S., S.I. KIM:
Hepatitis After Use of Two Different
Fluorinated Anesthetic Agents Anesthesia
and Analgesia ... Current Researches Vol. 53,
No 2, 1974
- 25 BERMAN, M.L., O.C. GREEN, R.K. CALVERLEY, N.T. SMITH,
E.I. EGER:
Enzyme Induction by Enflurane in Man
Anesth. V. 44, No. 6, 1976
- 26 FINK, G.: Dissertation in Vorbereitung
München 1977
- 27 BARR, G.A., M.J. COUSINS, R.I. MAZZE, B.A. HITT, J.C. KOSEK:
A Comparison of the renal effects an metabolism
of enflurane and methoxyflurane in fischer
344 rats J. Pharmacology and Experimental
Therapeutics, Vo. 188 No. 1, 1974
- 28 M.J. COUSINS, L.R. GREENSTEIN, B.A. HITT, R.I. MAZZE:
Metabolism and Renal Effects of Enflurane
in Man
Anesth. Vol. 44, No. 1, 1976
- 29 WEISS, V., CH. DE CARLINI:
Enfluranemetabolism and Postoperative
Renal Function
Anaesthesist 26:130, 1977
- 30 MAZZE, R.I., B.A. HITT, M.J. COUSINS:
Effect of enzyme induction with pheno-
barbital on the in vivo and in vitro defluori-
nation of isoflurane and methoxyflurane
J. Pharmacol. Exp. Ther. 190, 523, 1974

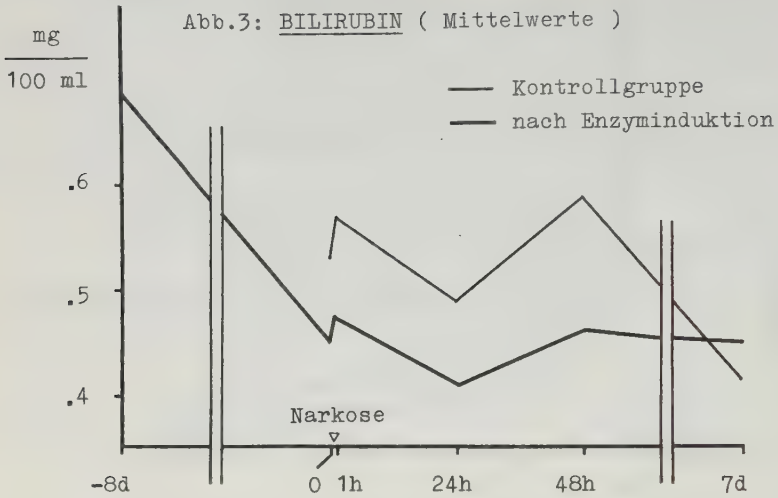
- 31 REMMER, H., H.J. MERKER:
Enzyminduktion und Vermehrung von endo-
plasmatischem Reticulum in der Leberzelle
während der Behandlung mit Phenobarbital.
Klin. Wschr. 41, 276, 1963
- 32 RIETBROCK, I.:
Beeinflussung der Leberzellaktivität der
Ratte durch wiederholte Halothane-Narkosen
unter besonderer Berücksichtigung der Arz-
neimittellelimination
Habilitationsschrift, Würzburg 1973
- 33 RIETBROCK, I., G. LAZARUS, A. OTTERBEIN:
Effect of halothane on the hepatic drug
metabolizing system
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
273.422, 1972
- 34 DOLLERY, C.T.:
Enzyme Induction
Brit. J. Anaesth. Vol. 44, N. 961, 1972
- 35 BROWN, B.R. and A.M. SAGALYN:
Hepatic Microsomal Enzyme Induction by
Inhalation Anesthetics
Anesth. V. 40, No. 2, 1974
- 36 RIETBROCK, I.:
Tierexperimentelle Untersuchungen der
Leberfunktion unter Enflurane und Halothane
Prakt. Anesth. V. 9, 98-106, 1974
- 37 NELSON, E.B., P.P. RAJ, K.J. BELFI, B.S.S. MASTERS:
Oxidative drug metabolism in human
liver microsomes
J. Pharmacol. Exp. Ther. 178, 580, 1971
- 38 CONNEY, A.H.:
Pharmacological implications of microsomal
enzyme induction
Pharmacol. Revs. 19, 317, 1967
- 39 KAHL, G.F.:
Veränderungen der Abbaugeschwindigkeit
von Arzneimitteln und ihre Bedeutung für
die Pharmakotherapie
Klin. Wschr. 49, 384, 1971
- 40 REMMER, H.:
Induction of drug metabolizing enzyme
system in the liver
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 116, 1972

- 41 COUSINS, M.J., R.I. MAZZE:
Methoxyflurane nephrotoxicity A study
of dose-response in man.
JAMA 225: 1611-1616, 1973
- 42 HAUCK, G., H. TERAJ:
Fluorbestimmung in biologischem Material
mit dem Ringofen
Mikrochimica Acta (Wien) 979 - 980, 1968
- 43 CHASE, R.E., D.A. HOLADAY, V. FISEROVA-BERGEROVA, L.J.
SAIDMAN, F.E. MUCK:
The Biotransformation of Ethrane in Man
Anesthesiology V. 35, No. 3, 1971
- 44 MC DOWELL, S.A., K.D. HALL, C.R. STEPHEN:
Difluoromethyl-1. 1.2-trifluoro-2-
chloroethylether: Experiments on dogs with
a new inhalation anaesthetic agent
Brit. J. Anaesth. V. 40, No. 511, 1968
- 45 LOEHNING, R.W. and R.I. MAZZE:
Possible Nephrotoxicity
from Enflurane in a Patient with Severe
Renal Disease
Anesth. V. 40 No. 2, 1974
- 46 BAUER, A.: Dissertation in Vorbereitung
München 1977
- 47 CRANDELL, W.B., S.G. PAPPAS, and A. MACDONALD:
Nephrotoxicity associated with
methoxyflurane anesthesia
Anesthesiology 27:591-607, 1966
- 48 WITTE, L., H.NAU, J.H. FUHRHOP, A. DOENICKE, and
B. GROTE:
The Qualitative Determination of Tri-
fluoroacetic Acid in the Body Fluids of
Halothane-treated Patients
J. Chrom July 1977
- 49 HITT, B.A., R.I. MAZZE, M.J. COUSINS, H.N. EDMUNDS,
G.A. BARR, J.R. TRUDELL:
Metabolism of Isoflurane in Fischer
344 Rats and Man
Anesthesiology V 40, 1:62-67, 1974
- 50 MAZZE, R.I., R.K. CALVERLEY, N.T. SMITH:
Inorganic Fluoride Nephrotoxicity:
Prolonged Enflurane and Halothane
Anesthesia in Volunteers
Anesthesiology 46:265-271, 1977

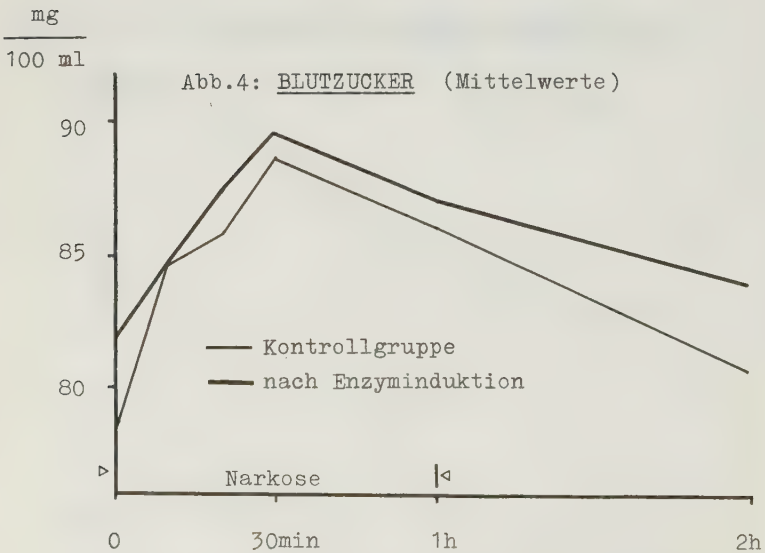
- 51 MADUSKA, A.L.: Serum Inorganic Fluoride Levels
in Patients Receiving Enflurane
Anesthesia
Anesth. and Analg. V. 53, 3:353, 1977
- 52 HARTNETT, M.N., W.LANE, W.M. BENNETT:
Nonoliguric Renal Failure and Enflurane
Ann. of Intern. Med. V.81, 4:560, 1974
- 53 FISEROVA-BERGEROVA, V.:
Changes of fluoride content
in bone: An index of drug defluorination
in vivo
Anesthesiology 38:345-351, 1973



t-Test: Keine statistische Auffälligkeit



t-Test: keine statistische Auffälligkeit



t-Test: keine statistische Auffälligkeit

LEBENS LAUF

Geboren am 18. März 1951 in Karlsruhe

Vater: Wilhelm Kreuter, geb. 1909 in Würzburg,
Maschinenbauingenieur, gest. 1973 in München

Mutter: Klara Kreuter, geb. 1921, Lehrerin und
Hausfrau, lebt in München.

3 weitere Geschwister: 1952, 1957, 1960.

Schulbesuch

4 Jahre Volksschule in Neukeferloh (bei München)

1961 Übertritt ins Wilhelmsgymnasium München
(humanistisches Gymnasium)

Ab 1965 Pestalozzigymnasium München (musisches
Gymnasium)

1971 dort Abitur.

Studium der Medizin seit Wintersemester 1971/72
in der Ludwig-Maximilians-Universität München;
dort Staatsexamen im Oktober 1977.

